

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

19 日本国特許庁 (JP) 特許出願公開
12 公開特許公報 (A) 昭58-131978

55 Int. Cl. ^a	通別記号	序内整理番号	登公開 昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307/62		7043-4C	
A 61 K 31/34	ABG	6408-4C	発明の数 3
	ADS	6408-4C	審査請求 未請求
	AED	6408-4C	
C 07 D 405/12		8214-4C	
405/14		8214-4C	
407/04		7431-4C 挙	(全 21 頁)

②アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

ト・レイン7823番地

出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー

特許 昭58-5144

アメリカ合衆国インディアナ州

出願 昭58(1983)1月13日

インディアナ・ポリス市イースト

優先権主張 ③1982年1月15日米国(US)

・マツカーティ・ストリート

④339344

307番

発明者 ゲイリー・エイ・コツベル

代理人 弁理士 岩崎光隆 外1名

アメリカ合衆国インディアナ州

最終頁に続く

インディアナポリス・サンセット

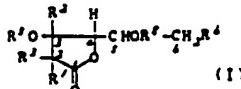
明細書

1. 発明の名称

アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

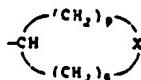
2. 特許請求の範囲

①式(I)で表わされる化合物およびその製造上併存される量。



式中、R¹およびR²は共に水素を置わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。R³はOH、NH₂またはOR⁴を表わす。

R⁴およびR⁵はそれぞれ(C₁-C₄)アルキル、-CH₂(C₁-C₄)アルケニル、-CH₂(C₁-C₄)アルキノン、-(C₁-C₄)アルキル-X-(C₁-C₄)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₄)アルキル、SOまたはSO₂を表わす)または



(Xは前記と同様であり、Rとその合計は1である)で置わされる基から選ばれた基を表わし、このR⁴およびR⁵は併置換かまたは/もしくは2個のCF₃、Br、F、I、(C₁-C₄)アリコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₄)アリコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H₂、-PO₂H₂、-(C₁-C₄)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてよい。

R⁶はH、F、またはOR⁷を表わす。

R⁷およびR⁸はそれぞれH、(C₁-C₄)アルキルおよびベンゾルから選ばれた基を表わすか、またはR⁷およびR⁸が一緒になつて式

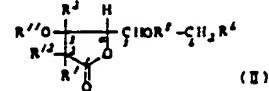


(式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(2個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₄)アリコキシ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₄)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてよい(C₁-C₄)アルキル基を表わすか、

昭58-131978(2)

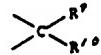
(4) R'が水素である特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(I) (W-F式(3))



(式中、R'HおよびR'0はHに水素を置わすか、または2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。RはH、F、またはOR²を表す。

R'HおよびR'0はそれぞれH、(C₁-C₁₂)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表すか、またはR'HおよびR'0が一起になつて式



(式中、R'HおよびR'0はそれぞれHを置わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノロもしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₁₂)アルコキシ、ニトロ、CF₃Hおよび(C₁-C₁₂)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されるか、またはR'HおよびR'0が一起になつて式



(式中、R'HおよびR'0は前記と同様を表す)で表わされる基を形成する特許請求の範囲(II)～(5)記載の化合物。

(II) R'0がOR²で、R'0およびR'0が共に水素である特許請求の範囲(II)～(5)記載の化合物。

(III) R'0がOR²で、R'0とR'0が一起になつて式

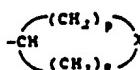


(式中、R'HおよびR'0は前記と同様を表す)で表わされる基を形成する特許請求の範囲(II)～(5)記載の化合物。

れていてもよい(C₁-C₁₂)アルキル基を表すか、または置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同様を表す)を表す。但しR'0およびR'0の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表す。

R'0はHまたはR'0を表す。R'0はOH、OR²またはNH₂を表す。但し、R'0がH以外の場合にはR'0はOHである。

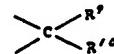
R'HおよびR'0はそれぞれ(C₁-C₁₂)アルキル、-CH₂(C₁-C₁₂)アルケニル、-CH₂(C₁-C₁₂)アルキニル、-(C₁-C₁₂)アルキル-X-(C₁-C₁₂)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₁₂)アルキル、SOまたはSO₂を表す)または



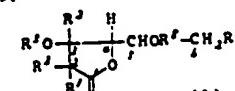
(Xは前記と同様であり、pとqの合計は1～6である)で表わされる基から選ばれた基を表す。CのR'HおよびR'0は算術和かまたはノロもしくは上記のCl、Br、F、I、(C₁-C₁₂)アルコキシカル

ボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₁₂)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₁₂)アルキルアミノまたはフタリミドから選ばれた基で置換されていてもよい。)で表わされる化合物を、式R'ZまたはR'Z(Zは脱離基を表す。R'0およびR'0は前記と同様である)で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(A) R'0がH以外であり、R'0がOR²を表す、R'0およびR'0が一起になつて式



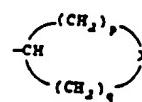
(式中、R'HおよびR'0は前記と同様である)で表わされる基を表す(II)式の化合物を酸加水分解して(I)式



(式中、R'0はOH、NH₂またはOR²を表す。R'0は水素を表す。R', R², R⁴は2つR²またはR⁴で表す。

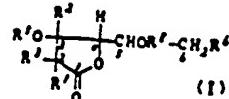
112458-131978(3)

R' は OH, NH_2 または OR' を表わす。
 R' および R' はそれぞれ $(\text{C}_1-\text{C}_{12})_2$ から
 $-CH_2(\text{C}_1-\text{C}_{12})_2$ または $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-k'$
($n=12$ から $1, 2$, Y は O, S または複数結合を表
わす。 R' は H または $(\text{C}_1-\text{C}_3)_2$ アルキルおよび
 R' は $(\text{C}_1-\text{C}_3)_2$ シクロアルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_3)_2$ シ
クロアルケニル、 $(\text{C}_1-\text{C}_3)_2$ ビシクロアルキル、
 $(\text{C}_1-\text{C}_3)_2$ ビシクロアルケニルまたはアリールを
表わす)、 $-CH_2(\text{C}_1-\text{C}_{12})_2$ アルケニル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})_2$ アルキル- X 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})_2$ アルキル (X は
 $\text{O}, \text{CO}, \text{S}, \text{NH}, \text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3)_2$ アルキル、 SO_2 または
 SO_2 を表わす) または



(X は前記と同意味であり、 n との合計は 1 ～
6 である) で表わされる基から選ばれた基を表わす。
この R' および R' は異置換または 1 個もしく
は 2 個の $\text{C}_1-\text{C}_3, \text{F}, \text{I}, (\text{C}_1-\text{C}_3)_2$ アルコキシカル
ボニル、フェノキシ、 $\text{CH}_2\text{CP}_1, (\text{C}_1-\text{C}_3)_2$ アルコ

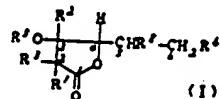
類置換である。但し、 R' は水素である。) で表わされる化合物を用ることを特徴とする (1) 式



(式中、 R' 、 R^1 、 R^2 および R' は前記と同意味を表わす。) で表わされる化合物を製造する方法。

00 度または $R^1\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_{12})_2$ アルキルである构件
構成の範囲 (1) 記載の方針。

01 后座成分として (1) 式で表わされる化合物およびその製造上形容れる環を、/ 構造上の製造
上形容される試形剤または固体と共に含有する医
薬組成物。

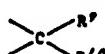


(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を表わすか、また
は、2 位と 3 位の炭素の間に二重結合を形成する。

キシ、ニトロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{PO}_2\text{H}_2$ 、ジ(C_1-C_3) アルキルアミノまたはフタルイミドから選
ばれた基で置換されていてもよい。

R' は H, F 、または OR' を表わす。

R' および R' はそれぞれ $\text{H}, (\text{C}_1-\text{C}_{12})_2$ アルキル
およびベンジルから選ばれた基を表わすか、または
は $R^1\text{H}$ および R^2 が一緒になって式



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ、 H を表わすか、
ハロ、フェニルまたは置換フェニル (/ 組もしく
は 2 個のハロ、ヒドロキシ、 $(\text{C}_1-\text{C}_3)_2$ アルコキ
シ、ニトロ、 CF_3 および $(\text{C}_1-\text{C}_3)_2$ アルキルから
選ばれた基で置換されているフェニル) で置換さ
れていてもよい (C_1-C_{12}) アルキル基を表わすか、
または、置換されていてもよいフェニル (置換
フェニルは前記と同意味を表わす) を表わす。但し
 R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。) で表わされる基を表わす。)

2. 発明の詳細な説明

本発明は脈管形成阻害および脈管炎症活性を示す化合物に関する。

脈管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新
しい血管が急増する現象は、腫瘍増殖、肉芽症、
化膿、リウマチ性關節炎 (パンヌス形成) など種
々の疾病にみられる。

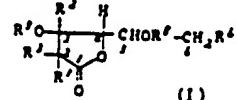
自然に存在する脈管形成阻害物質はこれまでに
幾つかの研究グループの手により軟骨から採取さ
れており、この脈管形成阻害物質は、膠原蛋白 (collagenase) などの種々の酵素を阻害することが
分つている (T. H. Maugh II, "Pulse formation阻害物質
は多くの疾病を関連づけている" Science, 212:
"374-75 (1981年))。また、軟骨の脈管形成
阻害物質は、軟骨細胞、骨膜の役目を担う細胞
の急増を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された脈管形
成阻害物質は蛋白質である。これらは、極少量し
く入手できず、その特性は充分検討されていない。

既知の構造の脈管形成阻害および脈管炎症化

化合物が通常の量で提供されることが望ましい。

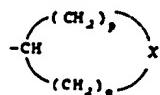
本発明は酸性触媒および酸性吸着触媒を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は(I)式で表わされる化合物およびその製造上許容される基を提供する。



(式中、R²HおよびR¹Hは共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。)

R²HはOH、NH₂またはOR²を表わす。

R²HおよびR¹Hはそれぞれ(C₁-C₃)アルキル、-CH₂(C₂-C₃)アルケニル、-CH₂(C₂-C₃)アルケニル、-(C₁-C₃)アルキル-X-(C₁-C₃)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₃)アルキル、SOまたはSO₂を表わす)または

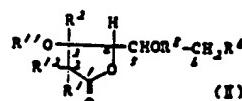


(Xは前記と同様であり、pとqの合計は1~

エニルは前記と同様を表わす)を表わす。但しR²HおよびR¹Hの少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

本発明は、更に、

(ii)下記式(II)



(R²H、R¹HおよびR²は前記と同様である。R¹HはHまたはR²(前記で定義)を表わし、R²HはOH、OR²(前記で定義)またはNH₂を表わす。但し、R²HがH以外の場合はR²HはOHである。)で表わされる化合物を、式R²ZまたはR²Z(式中Zはヨードシル、メチルまたは吸着アルキル残基などのハロゲンまたはハロゲン根脱離基を表わし、R²HおよびR²は前記と同様である)で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属低級アルカノレートなどの堿基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

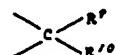
(iii)R²HがH以外であり、R²HがOR²を表わし、R²

IIIE538-131976 (4)

H²である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR²HおよびR¹Hは各置換または(ノットもしくは2個の)C₁、C₂、F、I、(C₁-C₃)アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₃)アミコキシ、ニトロ、-CH₂-SO₂H、-PO₃H₂、(C₁-C₃)アミルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されていてよい。

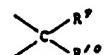
R²HはH、F、またはOR²を表わす。

R²HおよびR¹HはそれぞれH、(C₁-C₃)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、またはR²HおよびR¹Hが一緒にになつて式



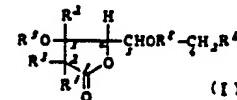
(式中、R¹HおよびR²Hはそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノットもしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₃)アルコキシ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₃)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてよい(C₁-C₃)アルキル基を表わすか、または、置換されていてよいフェニル(置換フ

およびR²Hが一緒にになつて式



(式中、R¹HおよびR²Hは前記と同様である)で表わされる基を表わす(II)式の化合物を酸加水分解して(I)式で表わされる化合物(但しR²HおよびR¹Hは水素を表わす)を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、既知として用いる(I)式の化合物およびその製造上許容し得る塩を提供することである。

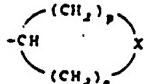


(式中、R²HおよびR¹Hは共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。)

R²HはOH、NH₂またはOR²を表わす。

R²HおよびR¹Hはそれぞれ(C₁-C₃)アルキル、-CH₂(C₂-C₃)アルケニル、-(CHR'₂)_n-Y-R'₂(nは0から2、Yは、Sまたは單結合を表わす。R'₂はHまたは(C₁-C₃)アルキルHおよび

$R'CO_2(C_6-C_7) \sim 2.07 \pm 0.4$, $(C_6-C_7) \sim$
 2.07 ± 0.4 , $(C_7-C_{11}) \sim 2.07 \pm 0.4$,
 $(C_9-C_{12}) \sim 2.07 \pm 0.4$, $(C_9-C_{13}) \sim 2.07 \pm 0.4$,
 $-CH_2(C_2-C_{13}) \sim 2.07 \pm 0.4$, $(C_2-C_{13}) \sim$
 2.07 ± 0.4 , $X = (C_6-C_{11}) \sim 2.07 \pm 0.4$ ($X \neq O, CO,$
 $S, NH, N(C_6-C_7) \sim 2.07 \pm 0.4$, $SO_2 \sim 2.07 \pm 0.4$,
 $NO_2 \sim 2.07 \pm 0.4$



(Xは弱記と同様性であり、±との合計は1~6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR₁およびR₂は再置換またはノイもしくは2種のC₆, Br, F, I, (C₁~C₃)アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH, CF₃, (C₁~C₃)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₃H、-PO₃H₂、ジ(C₁~C₃)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R⁶ is H, P, or OR⁷ & R⁷ is H.

$$R_{13}^2 + \sigma R_{12}^2 \leq n \pi^2, (c_1 - c_{11}) \geq \frac{1}{n}$$

11:11:58 - 31978 (5)

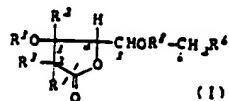
以上がベンツから宣せられた話をあわせると、まだ
はBMWよりBMW一體になって大



(式中、 R^0 および R'^0 はそれぞれ、Hを表わす)。
 ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノブもしく
 は2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_6-C_6) アカルト
 シ、エトロ、 CF_3 、Hおよび $(C_6-C_6)_a$ アカルキルから
 選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ
 れていてもよい $(C_6-C_6)_a$ アカルキル基を表わすか、
 または、置換されていてもよいフェニル(置換フ
 エニルは特記と同意味を表わす)を表わす。但し
 R^0 および R'^0 の少なくとも一方はHではない。)
 で表される基を表わす。)

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、ノルヒビチの製薬上許容し得る遮光剤と共に含有する医薬組成物により、具象化される。

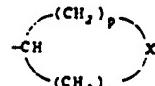
(私下余自)



(式中、R' および R'' は共に水素を表わすか、または
は、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。
R' は OH, NH₂ または OR'' を表わす。)

R^H および R' はそれぞれ (C_1-C_{3d}) アルキル、
 $-CH_2(C_2-C_{3d})$ アルケニル、 $-(CHR')_n-Y-R''$
 $(=10\text{ から }12, Y=O, S)$ または環結合を表す
 π T。 R'' は H または (C_1-C_{3d}) アルキルおよび
 R'' は (C_1-C_{3d}) シクロアルキル、 (C_1-C_{3d}) シ
 \square フロアルケニル、 (C_2-C_{3d}) ビシクロアルケニル、
 (C_1-C_{3d}) ビシクロアルケニルまたはアリーネ
 π T)。 $-CH_2(C_2-C_{3d})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{3d})$
 π T-X- (C_1-C_{3d}) アルキル (X は
 $O, CO, S, NH, N(C_1-C_{3d})$ アルキル、SO または
 HSO_3 を含む) または

(以下參照)



(X)は前記と同属種であり、 α と β の合計は10%である)で及ぼされる基から選ばれた基を及ぼし、このR^aおよびR^bは非置換かまたはノブもししくは2個のC₆H₅Br、F、I、(C₆-C₆)アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₆-C₆)アセチルキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₆-C₆)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R⁶H₂F₂ または OR⁷ を表わす。

R^2N および R^2 はそれぞれ H , (C_1-C_{11}) アルキル
 N およびベンジルから選ばれた基を表すか、また
 R^2N および R^2 が一箇になつて式



(式中、 R' および R'' はそれぞれ、IIを表わすか、
ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノイロもしく
は2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アムコ+

アスコルビン酸の構造式は、 $C_6(R)C_6(S)-3-\text{ケトヘキサクロラクトン}$ （エノール型）で表わされるが、これは、置換された基で置換されている（メチル基）で置換されてもよい（ $C_6(R)C_6(R)$ ）アントラセン基を置換すればよだね、置換されてもよいフェニル（置換フェニル）は置換記と同意味を表わす（）を表わす。同じ R' および R'' の少なくとも一方はHではない。）で表わされる基を表わす。）

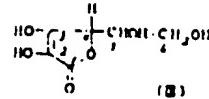
(II)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R' がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。 R' と R'' 共に水素であり R' がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R' が NH_2 、 R'' がOHを表わす化合物はスカルパミン酸（scarbamic acid）のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R' がHまたはDを表わす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を表わす。

アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

示され、レーゲロフラノーズの衍生物である。同時に、D-アスコルビン酸はD-アグロフラノーズの衍生物である。イノアスコルビン酸はグルコフラノーズの衍生物である。上記(IV)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3-ヒドロキシヒドロキシ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランの衍生物として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_6(S)-2-\text{オキソ}-3-\text{ヒドロキシ}-3-(1,2-\text{ジヒドロキシエチル})-2,3-\text{ジヒドロフラン}$ となる。しかし、ヘキサクロラクトンを用いた命名法で以後四式の化合物を示することにする。

(以下省略)

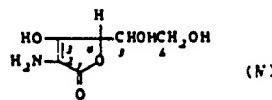
IIIC53-131978 (8)
(IV)式で表わせることができる。



(IV)式において、4位と5位の炭素は不育炭素であるので、(IV)式は3-アントヘキサクロラクトン（エノール型）の4つの立体異性体を表わす。この4つの立体異性体の絶対的立体化学位記号およびそれに対応する名前は以下の通りである。

$C_6(R)C_6(S)-3-\text{ケトヘキサクロラクトン}$ （エノール型）：L-アスコルビン酸
 $C_6(R)C_6(R)-3-\text{ケトヘキサクロラクトン}$ （エノール型）：D-イソアスコルビン酸
 $C_6(S)C_6(R)-3-\text{ケトヘキサクロラクトン}$ （エノール型）：D-アスコルビン酸
 $C_6(S)C_6(S)-3-\text{ケトヘキサクロラクトン}$ （エノール型）：L-イソアスコルビン酸
L-アスコルビン酸（ビタミンC）は3-オキソ-2-ヒドロフランラクトン（エノール型）とも

スカルパミン酸およびイソスカルパミン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(IV)式の化合物の一覧名と同じように、上記の化合物は、3-ケト-2-アミノヘキサクロラクトン（エノール型）の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不育炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表現され、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_6(S)-3-\text{ケト}-2-\text{アミノヘキサクロラクトン}$ （エノール型）：L-スカルパミン酸
 $C_6(R)C_6(R)-3-\text{ケト}-2-\text{アミノヘキサクロラクトン}$ （エノール型）：

L-アスコルビン酸（ビタミンC）は3-オキソ-2-

としても、2位と3位のヒドロ・シル基とアルキル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が2段で起こる。かくして形成したモノヒドロピリエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。 R^2 と R^3 が共に水素である場合、 R^2 と R^3 のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、3位と5位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも想こう得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0°C ~ -20°Cの範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい現象はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に5位または6位のヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、 $\text{V}-\text{アスコルビン酸}$ の存在下で反応させるなどの対応により製造する。

"特開55-131978 (9) で R^2 と R^3 が一同になつ、一メチルヒドライド基を形成している)をアルキル化し、酸(硫酸、HClなど)で処理してケタール基を除去することにより特に操作を経て簡略し得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えることなくケタール基を選択的に加水分解できる。

出発物質である (W) 式で表わされるケタールおよびアセタールは、リキッサンまたは他の不活性気体共通溶媒中で過剰のルイス酸(例えば塩化銀など)の存在下で反応させるなどの対応により製造する。

スコルビン酸のエーテル、ケタールおよびアセタールはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、図上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないと自明である。

R^2 と R^3 が共に水素である (I) 式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に関し

て上記で示した方法を用いてリハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実験例を示して本発明を更に例示する。

実験例 /

3-0-ヒドロピチル-レーアスコルビン酸(化合物1)

レーアスコルビン酸(33g)、ナトリウムメトキシド(10.2g)、ヨウ化ヒドロピチル(34.5g)およびDMSO(250ml)から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、両端クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル(500ml)に加えた。上記の反応で生成する3-0-ヒドロピチル-レーアスコルビン酸が沈殿するのでこれを採取し、汎液にトルエン(300ml)を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し、メタノール(300ml)に溶解した。(重量=約20g)採取した黄色結晶をメタノール(300ml)に溶解し、シリカゲル(65g)を加えて、溶液を真空中に蒸発乾固した。

クロマトグラムのカラムは以下の方法で調製した。シリカ60(100g)をヘムサン(300ml)と混和して、3~5mmの厚さの層ひき、乗せたグラスワール栓を有するダラスのクロマトグラフィーカラムに窒素雰囲気中で充填した。シリカゲルを約2分間を要して適密に充填し、更に3~4mm厚さの海砂を乗せた。どちらの場合も海砂を平らにすることが必要であった。次に、シリカ沈殿乾燥混合物をヘキサンと混和し、この重量をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ(約5g)を加えた。2つの新しいシリカ層が最もに詰まるまで、カラムを再び窒素雰囲気中に3~5分間放置した。最後に、層状の砂(3~6mm厚さ)を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1混液(5ml)をカラムに通じたが、所望のレーアスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1混液(5ml)を層流板としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆どが溶

2638-131978 (10)

出した。培養を廻用させると、3-O-α-ブチル-α-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値：C, 34.73; H, 4.69%

実測値：C, 34.53; H, 4.73

マス・スペクトル・ピーク：232(分子イオン)、172, 143, 100, 83, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-O-(2-エリクロロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物2)

計算値：C, 46.39; H, 3.61; C₆, 21.16

実測値：C, 46.34; H, 3.53; C₆, 20.88

マス・スペクトル・ピーク：428(分子イオン)、192

3-O-アツル-L-アスコルビン酸(化合物3)

マス・スペクトル・ピーク：216(分子イオン)、156, 58, 40

2,3-ジ-(O-アツル)-L-アスコルビン

酸(化合物4)

計算値：C, 36.53; H, 4.29

実測値：C, 36.72; H, 4.39

マス・スペクトル・ピーク：256(分子イオン)、216, 174, 58, 40

3-O-α-ドデシル-L-アスコルビン酸(化合物5)

収量=L-アスコルビン酸3.0gから7.183g

マス・スペクトル・ピーク：344(分子イオン)、284, 177, 143, 116, 100, 83, 71, 61, 57, 43, 29

3-O-(3-ブロモベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物6)

収量=L-アスコルビン酸1.26gから3.986g

計算値：C, 45.24; H, 3.50; Br, 23.15

実測値：C, 45.45; H, 3.57; Br, 22.94

pKa = 1.030

3-O-(3-フルオロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物7)

収量=L-アスコルビン酸2.23gから4.194g

計算値：C, 34.93; H, 4.61; F, 4.68

実測値：C, 35.07; H, 4.62; F, 4.69

マス・スペクトル・ピーク：288(分子イオン)

3-O-(1-O-カルボキシエトキシデシル)-L-アスコルビン酸(化合物8)

計算値：C, 34.66; H, 2.83

実測値：C, 34.93; H, 2.93

マス・スペクトル・ピーク：361(分子イオン)、58

3-O-α-ベンタデシル-L-アスコルビン酸(化合物9)

収量=L-アスコルビン酸1.82gから3.69

3,3-ジ-(O-α-ベンタデシル)-L-アスコルビン酸(化合物10)【モノエーテル体と同じ反応法から単離】

計算値：C, 72.49; H, 11.48

実測値：C, 72.64; H, 11.28

収量=1.26g

3-O-(2-ブロモエトキシエチル)-L-アスコルビン酸(化合物11)

計算値：C, 36.72; H, 4.62; Br, 24.03

実測値：C, 36.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク：328, 326, 382, 58

3-O-(3-フェニキシプロピル)-L-アスコルビン酸(化合物12)

計算値：C, 32.06; H, 3.85

実測値：C, 32.17; H, 3.59

マス・スペクトル・ピーク：310(分子イオン)

3-O-(2-フタルイミドエチル)-L-アスコルビン酸(化合物13)

マス・スペクトル・ピーク：349(分子イオン)、193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 28

3-O-(n-ヘキサザシル)-L-アスコルビン酸(化合物14)

計算値：C, 65.97; H, 1.07; O, 2.197

実測値：C, 66.24; H, 2.84; O, 2.407

確定：pKa = 1.110

赤外線スペクトル：ν 1730, 1695, 1680cm⁻¹

3,3-ジ-(O-n-ヘキサザシル)-L-アスコルビン酸(化合物15)

アスコルビン酸(化合物13)

計算値: C, 7.303; H, 1.26; O, 1.236

実測値: C, 7.272; H, 1.28; O, 1.207

赤外線スペクトル: ν / 1740, 1680cm⁻¹

構造: 構定できる基盤

3-O-ヒドロペクタジル-L-アスコルビン酸(化合物14)

計算値: C, 6.663; H, 1.021

実測値: C, 6.637; H, 0.993

赤外線スペクトル: ν / 1760, 1710, 1693cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 414(分子イオン), 354, 177, 116, 97

3-O-ヒドロオクタデシル-L-アスコルビン酸(化合物15)

計算値: C, 6.726; H, 1.035

実測値: C, 6.742; H, 1.037

赤外線スペクトル: ν / 1757, 1705, 1690cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 428(分子イオン), 397, 376, 63

2,3-ジヒドロオクタデシル-L-アスコルビン酸(化合物16)

マス・スペクトル・ピーク: 300(分子イオン), 240, 147, 133, 89

3-O-(4-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物17)

計算値: C, 5.193; H, 0.36; C1, 1.179

実測値: C, 5.171; H, 0.21; C1, 1.186

赤外線スペクトル: ν / 1735, 1693cm⁻¹

¹³C NMR: δ / 170.36, 150.09, 135.62, 132.82, 129.33, 129.42, 127.3, 74.63, 71.06, 62.38, 61.82

3-O-(3-トリフルオロノチルベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物18)

計算値: C, 5.031; H, 0.92; F, 1.705

実測値: C, 5.039; H, 0.90; F, 1.700

赤外線スペクトル: ν / 1735, 1693cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 334(分子イオン), 295, 274, 238, 159

¹³C NMR: δ / 170.32, 149.94, 119.85, 74.66, 71.14, 62.62, 61.81

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物19)

II-58-131978 (11)

計算値: C, 7.407; H, 1.186

実測値: C, 7.434; H, 1.207

赤外線スペクトル: ν / 1770, 1680cm⁻¹

3-O-ヒドロアイソヘキサカルボン酸(化合物20)

マス・スペクトル: 434(分子イオン)

赤外線スペクトル: ν / 1670, 1705, 1738, 3436cm⁻¹

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸(化合物21)

計算値: C, 5.263; H, 1.330

実測値: C, 5.253; H, 1.360

マス・スペクトル・ピーク: 266(分子イオン), 238, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν / 1760, 1693cm⁻¹

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物22)

計算値: C, 5.193; H, 0.36; C1, 1.179

実測値: C, 5.177; H, 0.10; C1, 1.209

赤外線スペクトル: ν / 1740, 1690, 1680cm⁻¹

ルビン酸(化合物24)

計算値: C, 6.000; H, 1.273

実測値: C, 6.021; H, 1.282

赤外線スペクトル: ν / 1740, 1685, 1673cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 280(分子イオン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物25)

計算値: C, 6.122; H, 0.617

実測値: C, 6.103; H, 0.622

赤外線スペクトル: ν / 1735, 1693cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 294(分子イオン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O-ヒドロオクタデシル-D-アスコルビン酸(化合物26)

計算値: C, 6.23; H, 1.04

実測値: C, 6.21; H, 1.04

赤外線スペクトル: ν / 1700, 1735, 2840, 2905cm⁻¹

マス・スペクトル: 428(分子イオン)

測定: $pK_a = 11.00$
3-O- α -メタキシカルボニルアスコルビン酸

(化合物27)

計算値: C, 6.673; H, 1.04

実測値: C, 6.648; H, 0.93

測定: $pK_a = 11.60$

マス・スペクトル: 428(分子イオン)

赤外線スペクトル: ν / cm^{-1} : 1693, 1735, 2840,
1905

3-O-(2-メチルベンジル)-レーアスコルビン酸(化合物28)

計算値: C, 6.000; H, 1.58; O, 3.42

実測値: C, 5.991; H, 1.55; O, 3.41

測定: $pK_a = 10.78$

マス・スペクトル: $M^+ = 280$

赤外線スペクトル: ν / cm^{-1} : 1683, 1730, 3370

3-O-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-O- α -オクタデシル-レーアスコルビン酸(化合物29)

計算値: C, 6.233; H, 1.026; N, 2.55;

II-2658-131978 (12)

C 6.244

実測値: C, 6.230; H, 1.013; N, 2.69;

C 6.266

赤外線スペクトル: ν / cm^{-1} : 1762, 1673

測定: $pK_a = 8.0$

マス・スペクトル: ピーク: 513, 482, 415,
344, 260, 201, 160

3-O-(2-クロロベンジル)-レーアスコルビン酸(化合物30)

赤外線スペクトル: ν / cm^{-1} : 1690, 1760

マス・スペクトル: 300(主たるピーク)

実験例2

3-O- α -ブチル- α -メトキシカルボニル-レーアスコルビン酸(化合物31)

実験例1の方法に従つて、DMSO (150 ml),
3-O- α -ベンジリデン-レーアスコルビン酸(化合物33) (15 g), タリウムメトキシド
(3.24 g) およびヨウ化トーブチル (103 g)
で反応液を調製した。これを常温で約7.2時間攪拌して、反応が実質的に完了していることをTLC

で確かめた。反応液を酢酸エチル (600 ml) で
抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和
水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液
を乾燥し、本液で脱色し、沪過して、沪液から
粗品を真空除去すると、約1/3量の粗品を得た。
シリカのプレパラティップTLCは3つの帶を示した
(メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:
2) 溶媒系使用)。所望の α -ブチルエーテルを
含む帶をプレパラティップ・プレートからき取り
同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:
2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーに
かけて、3-O- α -ブチル- α -メトキシカルボニル-
レーアスコルビン酸を得た。最終収量: 15.4
g.

マス・スペクトル: ピーク: 320(分子イオン),
247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 53,
43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)- α -メトキシカルボニル-レーアスコルビン酸

計算値: C, 5.962; H, 1.63

実測値: C, 5.933; H, 1.549

マス・スペクトル: ピーク: 149, 91, 77,
59, 44, 30, (弱いピーク) 322 (M^+), 281,
247, 223, 174, 15

実験例3

3-O- α -ブチル-レーアスコルビン酸(化合物3)の別途合成法

実験例2で合成した3-O- α -ブチル- α -メトキシカルボニル-レーアスコルビン酸(約
0.5 g)を水酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5
ml) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に出
現物質のおよそ50~60%が残っていることが
TLCにより分つた。そこで、反応液を常温で更に
4.5時間攪拌すると、ベンジリデン錯導体から3
-O- α -ブチル-レーアスコルビン酸への変換
が実質的に完了していることがTLCにより分つた。
生成物を溶媒用としてメタノール/トルエン/酢
酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティップ

所によびその他の物理化学的測定法により、実験例の生成物が異常に高得率で得られたことが分った。

実験例

3.6-0-ベンジリダジン-レーアスコルビン酸(化合物33)

アスコルビン酸(52.2g)をトリオキサン(400ml)中でスクリー化し、塩化亜鉛(200g)をつくり加え、得られた混合液を1時間搅拌した。次に、ベンズアルデヒド(100g, 10ml)を加えて、常温で約2時間搅拌し、酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分けて抽出した。酢酸エチル溶液を乾燥し、活性化した木炭で処理し、セルローズで沪過した。沪液を濃縮すると、3.6-0-ベンジリダジン-レーアスコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 6.58

実測値: C, 59.19; H, 6.54

収量: 12.3g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

ては次の様なものが挙げられる。

3.6-0-(2-フェニルエチリダジン)-レーアスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.61; H, 5.21

実測値: C, 60.3; H, 5.22

赤外線スペクトル: ν 3250, 1735, 1660cm⁻¹
マス・スペクトル: M⁺ = 278

3.6-0-ウンダジリダジン-レーアスコルビン酸(化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1665, 1750, 3240,
2920cm⁻¹

測定: pKa = 6.48

マス・スペクトル: M⁺ = 327

実験例

3.6-0-(1-メチルエチリダジン)-レーアスコルビン酸(化合物36)

レーアスコルビン酸(58.1)トリオキサン(400ml), 塩化亜鉛(200g)およびアセト酸(500ml)で反応液を調製し、常温で1時間搅拌して、トルエン-メタノール(1:1)溶液を

溶媒として用いてシリカガルカラムで洗浄した。洗浄物(600ml)を採取し、滤液を真空除去した。アセトンを加え、固体生成物を沪取した。この結晶をトルエンで洗浄して、3.6-0-(1-メチルエチリダジン)-レーアスコルビン酸を回収した。収量: 3.6g。この化合物の物理的性状は以下の如くであった。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000,
3250cm⁻¹

測定: pKa = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 216(M⁺), 201

上記の方法に従つて、以下のケタールが調製される。

3.6-0-(1-クロロメチルエチリダジン)-レーアスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 43.1; H, 4.44; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 43.4; H, 4.51; O, 32.2; Cl, 13.9

測定: pKa = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 230(M⁺), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1770, 3000

3300cm⁻¹

3.6-0-(1-ベンジル-2-フェニルエチリダジン)-レーアスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 62.5; H, 5.4

実測値: C, 62.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740cm⁻¹

測定: pKa = 6.35

マス・スペクトル・ピーク: 369, 334, 277

(以下余白)

115558-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で調製し得る他のケターコドとして
は次のようなものが挙げられる。

3-0-(2-ニトロキシフェニル)-3-

6-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビン酸(化合物40)

測定: $pK_a = 1.039$

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1750, 3340\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-0-(2-フタリイドエチル)-3-6-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビ

ン酸(化合物41)

測定: $pK_a = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: $\nu 1710, 1780, 3320\text{cm}^{-1}$

3-0-(エトキシカルボニルメチル)-3-6-

0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビ

ン酸(化合物42)

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1760, 3000,$

3340cm^{-1}

測定: $pK_a = 9.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-0-(2-エトキシエチル)-3-6-0-

(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビン酸

(化合物43)

測定: $pK_a = 1.031$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: $\nu 1695, 1765, 3190\text{cm}^{-1}$

3-0-(2-ブロモエトキシエチル)-3-6-

-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコル

ビン酸(化合物44)

計算値: C, 42.5; H, 5.2

実測値: C, 42.7; H, 5.4

測定: $pK_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1770, 3010,$

3300cm^{-1}

2,3-リ-0-0-オクタデシル-3-6-0-

(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビン酸

(化合物45)

測定: 検定できる基質

マス・スペクトル: 721 (M^+)

3-6-ビス-0-(4-シアノブチル)-3-6-

0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコル

ビン酸(化合物46)

測定: 検定できる基質

赤外線スペクトル: $\nu 1690, 1750, 2260,$

3000cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-0-(4-フルオロベンジル)-3-6-0-(1-メチルエチリデン)-3-アニ

コルビン酸(化合物47)

赤外線スペクトル: $\nu 1690, 1765, 2905,$

$2940, 3005, 3063\text{cm}^{-1}$

測定: 検定できる基質

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-0-(4-ニトロベンジル)-3-6-0-

(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビン酸

(化合物48)

測定: $pK_a = 1.010$

11回目58-131978(16)

マス・スペクトル・ピーク： 351, 336
赤外線スペクトル： 1700, 1770, 3360,
 3420cm^{-1}
3-0-(3-フェノキシゾロビル)-56-
0-(1-メチルエチテリデン)-レーアスコルビン酸(化合物54)
計算値： C, 617; H, 63
実測値： C, 599; H, 57
赤外線スペクトル： 1700, 1780, 3380,
 3420cm^{-1}
固定： pK_a = 1.07
マス・スペクトル・ピーク： 350, 335
3-0-0-オクタデシル-56-0-(1-
2-ヒドロメチルエチテリデン)-レーアスコルビン酸
(化合物55)
計算値： C, 645; H, 74; O, 19; Cl, 21
実測値： C, 645; H, 75; O, 19; Cl, 23
固定： pK_a = 2.0
マス・スペクトル・ピーク： 502, 493
赤外線スペクトル： 1705, 1775, 2860,

$3940, 3040\text{cm}^{-1}$
3-0-0-ベンツデシル-56-0-(1-
メチルエチテリデン)-レーアスコルビン酸(化合物56)
赤外線スペクトル： 1710, 1780, 2870,
 2940cm^{-1}
固定： pK_a = 1.09
マス・スペクトル・ピーク： 426, 411
3-0-0-0-ベンツデシル-56-0-
(1-メチルエチテリデン)-レーアスコルビン酸(化合物57)
固定： 固定する基無し
赤外線スペクトル： 1690, 1770, 2885,
 2940cm^{-1}
マス・スペクトル・ピーク： 636, 621
3-0-(3-フルオロベンジル)-56-0-
(1-メチルエチテリデン)-レーアスコルビン酸(化合物58)
計算値： C, 593; H, 53; F, 19
実測値： C, 591; H, 51; F, 16

赤外線スペクトル： 1705, 1760, 3320 cm^{-1}
マス・スペクトル・ピーク： 324, 307
2-3-ビス-0-(メシアノベンジル)-5-
6-0-(1-メチルエチテリデン)-レーアスコ
ルビン酸(化合物59)
マス・スペクトル・ピーク： 446, 431
固定： 固定する基無し
赤外線スペクトル： 1690, 1780, 3250,
 $2910, 3000\text{cm}^{-1}$
2-3-ビス-0-(2-メチルベンジル)-5-
6-0-(1-メチルエチテリデン)-レーアスコ
ルビン酸(化合物59)
赤外線スペクトル： 1703, 1780, 2930,
 3020cm^{-1}
固定： 固定する基無し
マス・スペクトル・ピーク： 424, 409
3-0-(1-ヒドロキシウニトリル)-5-
6-0-(1-メチルエチテリデン)-レーアスコ
ルビン酸(化合物59)
赤外線スペクトル： 1710, 1780, 2940

3340cm^{-1}
固定： pK_a = 1.079
マス・スペクトル： M⁺ 387
3-0-(メシアノブチル)-56-0-(
1-メチルエチテリデン)-レーアスコルビン酸(化合物59)
固定： pK_a = 1.040
赤外線スペクトル： 1700, 1765, 3000,
 3515cm^{-1}
マス・スペクトル・ピーク： 297, 282
3-0-メチル-56-0-(1-メチルエチ
テリデン)-レーアスコルビン酸(化合物59)
赤外線スペクトル： 1700, 1770 cm^{-1}
'H NMR： δ 1.3-1.4(2-重複, 6H), 3.7-
4.5(多重複, 7H)
3-0-0-ブチル-56-0-(1-メチル
エチテリデン)-レーアスコルビン酸(化合物59)
赤外線スペクトル： 1700, 1770 cm^{-1}
'H NMR： δ 0.82(三重複, 3H), 1.3-1.5(3

3-0-0-ヘキサ-3,6-0-(ノ-メチルアミド)・レーアスコルビン酸(化合物60)

赤外線スペクトル: ν 1720, 1770cm⁻¹
¹H-NMR: δ 0.6 (2-重複, 6H), 1.3-1.6 (多重複, 12H), 4.65-4.7 (二重複, 1H)

3-0-0-デシル-3-6-0-(ノ-メチルエチリデン)・レーアスコルビン酸(化合物61)

マス・スペクトル・ピーク: 336, 345
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770cm⁻¹
¹H-NMR: δ 0.3 (2-重複, 6H), 1.3-1.7 (多重複, 20H), 4.65-4.7 (二重複, 1H)

3-0-(2-ノトキシエチル)-3-6-0-(ノ-メチルエチリデン)・レーアスコルビン酸(化合物62)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770cm⁻¹
¹H-NMR: δ 1.3-1.4 (2-重複, 6H), 2.38 (一重複, 3H), 3.6-4.72 (多重複, 8H)

実験例2

3-0-ベンジル-3-0-0-ヘキサデシル

マトグラフにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、精製した3-0-ベンジル-3-0-0-ヘキサデシル-レーアスコルビン酸を含む黒色のろう状固体物(6.4g)を得た。収率: 6.2%。

計算値: C, 74.9%; H, 9.65
 実測値: C, 74.03; H, 9.63
¹H-NMR: δ 2.35 (一重複, 3H), 1.1 (一重複, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490(M⁺), 459, 398, 338, 295, 177, 116, 91
 赤外線スペクトル: ν 1761, 1672cm⁻¹

黒色は(成長過程の一環として)血管の肥厚を促進させ、その機序により、充分な血流供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の肥厚が行なわれる際に血管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの血管形成因子阻害作用を表す一つの方法は次の試験方法によるものである。

レーアスコルビン酸(化合物63)の調製

3-0-0-ヘキサデシル-レーアスコルビン酸(0.932g)を氷水DMP(2.5g)に溶解した。この溶液を、回気搅拌器、電熱板の背および風扇用扇子を装備した30mlの試験管丸底フラスコに入れたNaH(2.43g, 10mL)の氷水DMP(1.0g)懸濁液に、扇風で直通空気浴中でつくりと加えた。反応液を20分間(8Jの発生が止まらまで)攪拌すると、3-0-0-ヘキサデシル-レーアスコルビン酸の(2位のヒドロキシの)ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジン(0.295g)の氷水DMP(2.5g)溶液を加え、溶液を約30分間攪拌した。反応温度を90°Cまで上げ、更に20分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液(食塩水)を加え、計量エチルで抽出した。計量エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、沪過して、揮発性成分を真空除去了した。得られた黄色のシロップを、溶離剤として計量エチルトルエン(1:1)を用いたシリカゲル60のクロ

脈管形成因子を含むライソゾーム-ミトコンドリアのペレットを、36g3モリス肝臓(Morris hepatoma)から調製する。このペレットを1/5%フィコル(ficoll) (クーパー)で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾーム-ミトコンドリアペレットの柱に対する染色の標準に対して第一/10本の屈曲血管(serpentine vessels)が生成するようになる。この際の希釈は、ライソゾーム-ミトコンドリア濃度相当の脈管形成因子の濃度を、初期される屈曲血管の数が第一/10本の範囲内になるように高めさせて調整する。

次に、体重2.0~2.2gの15 SPF/ND4系雌性マウスの各々の左側を剃毛し、5匹ずつの3群に分ける。第1群には、1/5%フィコルで希釈したライソゾーム-ミトコンドリア濃度液(0.20cc)を体間に皮下注射した。その後、第2群のマウス各々に、被検化合物を標示部位に溶解または懸濁した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この群、最初の投与濃度は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

と見るようにになる用意まで2週間費を行なう。以上算のマウスには、フィコラで角質したライソームー・ミトコンドリア層膜($Q_{25\%}$)を体側に吹下圧迫し、尾端($Q_{25\%}$)のみを置置内投与する。マウスセコリ時間後に解剖し、マウスを各々頭もした万力を上にして解剖台の上に横向きに置く。マウスの皮膚を腹臍(11.0 ± 0.1)から背中にかけて第一文字に切り、背筋の後側から両脇に背中にかけて切る。皮膚を背に沿って切り、およそノズミインチの切片ができるようにする。この皮膚を電子と小刀を用いて結合組織から圧迫強く切り離す。この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に接したライソームー・ミトコンドリア圧入部分が露出する。この皮膚切片を器やかに平にし、両側角膜剥離を用いてライソームー・ミトコンドリア圧入部分の回りの屈曲血管を観察し、その数を計測する。屈曲血管の数を記録するときは、頭蓋骨の倍率を全て同じにする(1×)。各々の群の屈曲血管の数の平均を算出する。そして、下式から屈曲率(%)を計算する。

112858-131978 (17)

$$\text{发病率} (\%) = \left(\frac{\text{（观察期）}}{\text{（观察期 + 与期）}} \right) \times 100$$

(式中、 μ とは菌糸重量の平均値を表す)

下記の図 1 号、図 2 号、図 3 号に本報結果を示す。

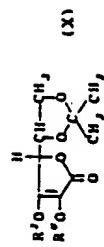
第三段は(1)式において R^2 と R^3 が共にIIである化合物に同じし、第三段は R^2 と R^3 とでノーノルエチオラン基を形成する化合物に同じし、第三段は R^2 と R^3 とがベンジオララン基その他の基を表わす化合物に同じする。

本発明化合物の1つである3-0-ヒドロキシ
デシル-3-メチロ-1-(ノーメチルエチリデン)-
レーアスコルビン酸の、墨壺によく貯蔵形態を忍
耐する性質について種々の用具を用いて試験した。
その試験結果を表に示す。

(以下參照)

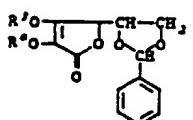


化粧箇所	部位	R'	R"	半胱氨酸残基 (SH)	硫化物残基 (SO ₂)
2	2-ジ-ジメチルアミノベンゼン	H	H	S6	150-300
3	3-アミノアルキル	H	H	S9	25-300
4	3-ブロモベンズル	H	H	74	300
7	3-フルオロベンズル	H	H	S2	25
8	10-カルボキシル-3-メトキシ-2-ヒドロ-2H-1,4-ベンゾキノン	H	H	61	25
9	3-ペニシルアルキル	H	H	50	300
10	3-ペニシルアルキル	3-メトキシ-2-ヒドロ-2H-1,4-ベンゾキノン	H	38	25-300
11	2-ブロモ-3-メチル	H	H	36	300
12	3-ブロモ-2-ヒドロ-2H-1,4-ベンゾキノン	H	H	48	300
13	2-ブロモ-1,4-ベンゾキノン	H	H	55	300
14	3-ブロモ-2-ヒドロ-2H-1,4-ベンゾキノン	H	H	37	25
15	3-ブロモ-2-ヒドロ-2H-1,4-ベンゾキノン	H	H	13	2.5-15.0
17	3-ブロモ-2-ヒドロ-2H-1,4-ベンゾキノン	H	H	82	2.5-300
18	3-ブロモ-2-ヒドロ-2H-1,4-ベンゾキノン	H	H	52	2.5
21	3-ブロモ-2-ヒドロ-2H-1,4-ベンゾキノン	H	H	47	2.5
22	3-ブロモ-2-ヒドロ-2H-1,4-ベンゾキノン	H	H	36	2.5-300
23	3-トリフルオロメトキシ-2-ヒドロ-2H-1,4-ベンゾキノン	H	H	53	2.5-300
24	3-メトキシ-2-ヒドロ-2H-1,4-ベンゾキノン	H	H	54	2.5
25	2-ブロモ-3-メチル	H	H	47	2.5-300
30	2-ブロモ-3-メチル	H	H	55	2.5



机 2 章

第三章



$\frac{R^{\prime}}{R}$	$\frac{R^{\prime\prime}}{R}$	阻害率(%)
-ブチル		60

卷之三

四

3-0-8-オクタデシル-56-0-(1-
ナレエテリダン)-レ-アスコルビン酸の製法

城区内投与量
(萬公噸)

底内投与量 (mg/kg)	阻害率(%)
240	71.78
120	66.78, 73.71
60	72.50
30	58.38
15	48.17

更に、本発明化合物は転移が生じる際の脱留形
成因作用としても効果があることを見い出した。
この脱留活性は、熱転移が起こり易く化学反応
にはあまり反応しないマクソン酸(M/107)、高
Maddison 酸(M/109)、
カルボン酸を用いた人工
転移モデルで確認された。この試験は以下のよう
にして行なう。

マクソン筋伝多様性

マジソン酵 (M/09) 酵は、黒質伝子の B-A LB/C マウスにおいて移植可能な系として、保持される。C の黒質系はメイソン・リサーチ・インスティチュート (Massachusetts Research Institute, Worcester, Mass.) の黒質バンクから入手した。黒質移植の研究に際しては、皮下で生育した腫瘍を無理的に長い、はさみで少片に切り込み、細やかに室温でトリプシン処理すると、均一な細胞懸液が得られる。これを RPMI-1640 培地 (M.A. Bioproducts, Walkersville, MD) に種植する。成熟した M/09 肿瘍はトリパン・ブルー検査法 (Trypan blue exclusion) により決定し、

細胞の密度は血球計 (Hausser-Hamer) により決定する。細胞の数は培養/回あたり成長細胞/ $\times 10^3$ 倍に調整する。 $\times 10^3$ 細胞は正常な活性 BALB/C マウスに皮下注射する。培養皿はマウス/回当たり 0.2 ml (2×10^6 個の細胞) である。細胞密度を維持するは日目に在庫に /0 回のマウスに被検薬剤を腹腔内投与する。对照群には緩慢液 (0.5 ml) を投与した。1 日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸に関する試験結果を第 1 表に示す。陽性对照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosine) を用いた。また、第 1 カラムは過剰薬剤を、第 2 より第 3 カラムは 3 日または 4 日目の適当の用量の数 (± 標準偏差) を示す。

(以下余白)

A-3 11月58-131978 (1)

被検薬剤	適當用量		
	(平均士標準偏差)	3 日目	4 日目
エマルホア (Emulphor)			
(对照)		138±46	206±18
サイトキサン (30mg/4g)*		24±1.5	---
3-0-0-0-オクタデシル-レ-		1.8±1.2	12.6±1.3
アスコルビン酸 (35mg/4g)			
3-0-0-0-オクタデシル-レ-			
アスコルビン酸 (35mg/4g)			
+サイトキサン (30mg/4g)		1.6±0.6	陽性

* サイトキサンは /2 日目から 4 日目に腹腔内投与した。

上記の実験における細胞群の成長率と数は通常以下であった。もっと遅く発達する群の測定について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。最も多くこの実験の結果を示すが、ここでは对照としてアスコルビン酸を用いた。

表 6

被検薬剤*	適当の用量	
	(平均士標準偏差)	16 日目
エマルホア (対照)		62.8±1.4
アスコルビン酸 (100mg/4g)		33.8±9.6
3-0-0-0-オクタデシル-レ-		
アスコルビン酸 (30mg/4g)		1.07±2.4
3-0-0-0-オクタデシル-レ-		
アスコルビン酸 (100mg/4g)		1.30±2.1

* 薬剤は全て 0 日目から毎日投与した。

本実験で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD₅₀ は 400 または 1000 mg/kg 以上である。

試管瓶または血清新生に関する 2 番目の実験は、分化した腫瘍が非分化 (血清新生化) するのに要する時間に基づくものである。炎症応答は腫瘍の成長を促進し、遷延期 (lag phase) を形成させる。この実験においては、ラットの骨中の刺毛

部分に、被検薬剤を (ICPA 投与の 2 の分前に)、ICPA (Incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮内注射して、注射部位をはつきりさせる。被検薬剤を投与しその 2 の分後に ICPA を投与するのを / 日 2 回、3 日間行なつたのち、はつきりした注射部位の外周に腫瘍を形成する。週に一度の割で 6 週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ+幅/2) を測る。非分化の腫瘍としてモリス肝癌 (S/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-0-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸 (10~300mg) を / 日に / 回または 2 回經口的に投与すると、非分化の腫瘍の成長を抑制するか、その弱度を 4~7 日まで測らせた。ICPA (0.5cc) もそれぞれのラットに / 日 / 回か 2 回皮下投与した。

3 番目の実験は、上記 (1) 式の化合物の試管形成因害剤としての活性を示すためのものである。この実験方法とは、コラーゲン関節炎創定压であり以下のようにして行なう。

タイプ I のコラーゲンをストラダイツテとニ

ニ (Streicher and Mami) [Biochemistry, 10, 3903 (1971)] の方法で牛の筋膜軟骨から調製する。このコラーゲンを 0.1 M 鈉酢酸緩衝液に溶解し -20°C で保存した。タイプ I のコラーゲン濃度を 0.2 mg/ml の濃度まで希釈し、等量の不完全なフロイントのアジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5 mg) を含む乳化液を 6 回の生えつとのルイス種性ラット (Charles River Breeders, 170-200 g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症反応を評価するための試験部位中 / 週間に 3 回それぞれのラットの後肢容量を測定して記録する。動物には被検薬剤を / 週間に 5 日間 (月曜日から金曜日まで) 練習的経口投与で、カルボキシメチルセルローズに encapsulated して与える。本試験の終わり (よどみたは 3 の日目) に、動物の血清を心臓穿刺により抜き取り、血清中の抗タイプ I のコラーゲン抗体の濃度を、スベズム免疫学検査法で測定する。タイプ I のコラーゲンを変化させるグルタルアルデヒド処理羊赤血球 (Averett et al., Immunobiology, 6, 67 (1969)).

特許第 3,819,782 (2)

Andriopoulos et al., Arch Biochem., 19, 472 (1976)】を用いた受動的血球凝集反応性により測定する。タイプ I のコラーゲンに対する感應的答または過敏型過敏反応はラジオノトリック・イヤー・インデクス・アッセイ (radioactive ear index assay) [Toxicol. Immunology, 3, 361, (1977)] により測定する。実験において、タイプ I コラーゲンによる免疫のために起るる骨頭骨および重頭の効果は、それぞれの耳から 2~3 匹鼠で後肢のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットには ICFAだけを注射した。

上記の方法を使って行なったある実験においては、3-0-0-0-オクタデシル-エチル-0-(ノーメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸および 3-0-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸を被検薬剤とし、経口的に用量 5.0 mg/kg を投与した。前者の化合物はタイプ I のコラーゲンの作用により誘起される後肢の肥大を約 50% 減弱し、後者の化合物は後肢容量を ICFA 処理ラット

(陰性対照) の場合に比して実質的に変わることはない。3-0-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸を用量 5.0 mg/kg で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプ I のコラーゲンで免疫してあるが被検薬剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、70~100% 増くなつた。3-0-0-0-オクタデシル-エチル-0-(ノーメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸と同じ用量で用いると、後肢容量は陰性対照と差異がなかつた。

3-0-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸をもつて遮用量で用いた場合、1.25 mg/kg では後肢容量を約 25% 減弱させ、1.25 mg/kg では後肢容量は対照と差異がなかつた。

2,3-ビス-0-(エオクタデシル)-レーアスコルビン酸を用量 1.25 mg/kg および 2.5 mg/kg で用いても後肢容量を軽減させる (3.3~6.7%)。3-0-0-(エートリフルオロノーメチルベンジル)-レーアスコルビン酸を 2.5 mg/kg で用いても、後肢容量は ICFA 対照の場合と実質的に同じであつた。

た。

次に掲げる化合物は、用量 5.0 mg/kg を経口投与したときタイプ I のコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に軽減させた。3-0-0-0-ヘプタデシル-レーアスコルビン酸、2,3-0-0-ビス(メーシアノベンジル)-エチル-0-(ノーメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸、3-0-(メーシアノブチル)-エチル-0-(ノーメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸および 3-0-0-(ノーデシルエチリデン)-レーアスコルビン酸。

本発明化合物を試管形成因溶剤として利用する際には、鼻腔的にも経口的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1)式の化合物の適量を 1 回以上の汎用される医薬上許可される賦形剤、例えばデンブンなどと混合し、ノカプセル中に / 用またはその数分の / を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、動物、デンブン、消炎剤およびその他の所望に応じた医薬上許可される賦形剤の混合物を、活性成

112538-131978 (2)

分をそれぞれが 100~300 マルヒように成る
に打算する。被服には、1 用意より少量か数分の
ノ量を用いる場合は、前記をつけるとよい。亦既
に投与用には、電極を脳底または脳表面として使
与する。どの投与思慮をとるにしても、各々の被
也単位用意は、頭脳底或は脳表面の有効なだ
けの量の上記(1)式の七合物を含むようにする。
哺乳動物における 1 日の実用量は、哺乳動物の体
重当たり 10~100 マルヒの範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
代理人 代理士 岩崎 光

第 1 頁の続き

§ Int. Cl.¹
(C 07 D 407.04
307.00
317.00)
(C 07 D 405.12
307.00
209.00)
(C 07 D 405.14
307.00
317.00
209.00)

属別記号 廈内整理番号
—
7043-4C
7432-4C
—
7043-4C
6807-4C
—
7043-4C
7432-4C
6807-4C

①発明者 テツセル・エル・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ベルーガ
・レイン・アブト 1 - B3475番
地

②発明者 ジエス・アール・ビューリー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ホイト・
アベニュー4306番地

③発明者 ステファン・エル・ブリッジス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
1 ポツクス483

④発明者 ジョセフ・ダブリュ・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール # 4 ポツクス360